

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1965 — N° 17

TITRE DE LA THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
ANÉMIES
MÉGALOBLASTIQUES
APRÈS GASTRECTOMIE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 9 Février 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAUNOY François

né le 15 Juillet 1937

à THAON-LES-VOSGES (Vosges)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1965 — N° 17

TITRE DE LA THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
ANÉMIES
MÉGALOBLASTIQUES
APRÈS GASTRECTOMIE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 9 Février 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAUNOY François

né le 15 Juillet 1937

à THAON-LES-VOSGES (Vosges)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0017

**FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
DE LYON**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE,
membre de l'Institut.

M. H. HERMANN,
correspondant de l'Institut.

Doyen :

M. J.-F. CIER

Assesseurs :

MM. M. LEVRAT
L. REVOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURI-
QUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'auto-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale

GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN Jean	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM.	
CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale

JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE J.-P.	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie, diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOUILLIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM.	
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie

GARDE
HUGONNIER
MARET
MORNEX
NORMAND
PERRIN André
DUMAS
GARMIER
NOEL
SCHNEPP

Médecine générale
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Stomatologie
Obstétrique
Médecine générale
Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. le Professeur CROIZAT
le Professeur LEVRAT
le Professeur REVOL
le Professeur CORTET

A MES PARENTS,

En témoignage de ma profonde affection
et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MES FRÈRES ET SŒURS,

A TOUS MES AMIS.

A LA MÉMOIRE DE

MONSIEUR LE PROFESSEUR **P. ÉTIENNE-MARTIN**

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR **CROIZAT**,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Qu'il nous permette de lui exprimer
notre respectueuse gratitude. 🍷

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR **LEVRAT**,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon.

Nous le remercions de sa bienveillance
à notre égard, et de l'honneur qu'il nous fait
d'accepter d'être notre juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **REVOL**,

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon,
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

Nous avons été très sensible à l'intérêt
qu'il nous a manifesté. Nous le remercions
d'avoir bien voulu juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **CORTET**,

Professeur de Clinique Médicale
à l'école de Médecine de Dijon.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR **CORTET**,
Professeur de Clinique Médicale
à l'école de Médecine de Dijon.

Il nous a confié le sujet de cette thèse.
Amicalement, avec une très grande
bienveillance, il nous a guidé dans l'élaboration
de notre travail, nous a soutenu de ses conseils
précieux et judicieux.

L'enseignement et l'exemple que nous avons
reçu de lui tant à l'hôpital au cours de deux
semestres passés dans son service, qu'à l'école
de Médecine, demeureront les guides
les plus précieux dans l'exercice
de notre profession.

A un moment difficile de notre existence
il a été pour nous d'une aide efficace
et d'un profond réconfort.

Qu'il nous soit permis ici de lui exprimer
notre admiration, notre profonde gratitude
et notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
CI. KLEPPING,

Nous le prions de trouver ici l'expression de
notre respectueux attachement et de nos
sincères remerciements pour l'enseignement
qu'il nous a prodigué.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE DIJON,

MONSIEUR LE DOCTEUR **COMBET**

MONSIEUR LE DOCTEUR **LEBLANC**

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ **BOUHEY**

MONSIEUR LE DOCTEUR **DUBARD**

MONSIEUR LE DOCTEUR **VEILLET**

A tous nos maîtres de l'Ecole Nationale
de Médecine de Dijon.

INTRODUCTION

Dans l'espace de quelques mois, nous avons pu observer deux anémies mégaloblastiques. Toutes deux survenaient chez des sujets ayant subi une intervention chirurgicale sur l'estomac : gastrectomie totale pour l'un, gastrectomie subtotale de type FINSTERER pour l'autre.

La question se trouvait posée pour nous de connaître la fréquence et les conditions de l'apparition de ces anémies après gastrectomie.

En fait, si depuis la multiplication des indications de telles interventions, un grand nombre de travaux se sont attachés à l'étude des séquelles hémato-logiques post-opératoires, il apparaît très difficile de se faire une idée exacte de ces anémies.

C'est pourquoi, à la lumière de ces deux observations, nous voudrions étudier ces anémies mégaloblastiques après gastrectomie.

Le plan que nous adopterons est le suivant :

- **1^{re} partie** : Etude physio-pathologique du rôle de l'estomac dans le métabolisme des substances fondamentales à l'hématopoïèse.
- **2^e partie** : Etude bibliographique et statistique des anémies mégaloblastiques après gastrectomie.
- **3^e partie** : Essai d'étude clinique de ces anémies.
- **4^e partie** : Présentation des dossiers et commentaires.
- **5^e partie** : Etude pathogénique de ces anémies.
- **6^e partie** : En conclusion, nous essaierons de tirer des directives thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

**ÉTUDE
PHYSIO-PATHOLOGIQUE**

L'importance du rôle de la partie sous diaphragmatique du tube digestif dans l'hématopoïèse est bien connue actuellement. Les éléments fondamentaux nécessaires à l'édification des cellules sanguines (protéines, fer, vitamines) apportés sous forme brute par l'alimentation, y subissent des modifications permettant leur transport, leur assimilation et finalement leur utilisation par les zones chargées de l'édification des éléments figurés du sang.

Ces modifications sont réalisées par des substances secrétées par le tube digestif et si le mécanisme intime de sécrétion n'est pas toujours bien connu, son parfait fonctionnement nécessite en tous les cas l'intégrité du système digestif.

A s'en tenir à la partie du tube digestif qui nous intéresse ici, c'est-à-dire l'estomac, on peut dire que son rôle dans l'hématopoïèse est majeur. Le temps n'est plus où l'on pouvait considérer cette poche comme une simple étape « mécanique » dans le trajet du bol alimentaire : zone de brassage des aliments, zone de « craking » pour certaines grosses molécules protidiques.

Par ses constitutants divers, le suc gastrique a des actions multiples...

I — ACTION SUR LES PROTEINES

Cette action est double :

— Classiquement, par les enzymes contenus dans le suc gastrique, c'est une action catabolique, protéolytique. Elle permet de fractionner les grosses molécules protéiques en éléments plus simples qui seront à leur tour hydrolysés en éléments non spécifiques.

— Mais certains auteurs, comme MAGNANI et ZAMPA pensent que le suc gastrique contient également un facteur indispensable à l'absorption des protéines ; ce « facteur anabolique protéique » n'est pas encore clairement individualisé.

II — ACTION SUR LE FER

Le fer est un élément important dans l'élaboration des cellules de la lignée rouge puisqu'il constitue une des bases de l'hémoglobine.

Le lieu de son absorption, bien connu maintenant, se situe au niveau de la partie haute du tube digestif (duodénum et partie initiale du jéjunum). C'est à partir de ce point que commence son cycle dans l'organisme :

— Union avec l'apoferritine pour former la ferritine intracellulaire permettant le passage du fer à travers la muqueuse ;

— Transfert du fer de la ferritine dans le plasma et fixation sur la sidérophiline ;

— Stockage de ce complexe au niveau du foie, de la rate et de la moëlle.

Mais ce mécanisme métabolique nécessite la présence de l'estomac. D'abord parce que les enzymes, et en particulier la pepsine, séparent le fer alimentaire de son support organique, mais surtout parce que ce fer minéral est ionisé en fer ferreux au contact de l'acide chlorhydrique. Cette ionisation est absolument indispensable à l'absorption du fer. Sous forme de fer ferrique, le fer ne peut pas pénétrer la muqueuse duodénale.

La suppression de l'acide chlorhydrique, conséquence de l'ablation de l'estomac, entraîne donc un défaut d'ionisation, partant, une perturbation à la base du cycle du fer.

III — ACTION SUR LES VITAMINES

Le rôle de l'estomac dans le métabolisme de certaines vitamines est certes, sur le plan hématologique, le fait essentiel.

Il y a quarante ans environ, MINOT et MURPHY découvraient, à la suite des travaux expérimentaux de WHIPPLE, la remarquable propriété du foie de guérir l'anémie pernicieuse.

Peu de temps après, il était démontré que le foie de l'homme sain possède une activité antipernicieuse dont était dépourvu le foie du Biermérien. Donc le foie contient normalement ou élabore un produit antipernicieux.

Mais, en 1929, CASTLE montrait que le contenu gastrique d'un sujet sain, lors de la digestion de viande de bœuf, était capable de guérir un Biermérien.

Une macération « in vitro » de suc gastrique d'un sujet sain avec un morceau de viande donne le même résultat, alors que rien ne se produit si le suc gastrique est celui d'un sujet Biermérien. Mais si le produit de macération est actif à l'image de l'extrait de foie, chacun des éléments de la macération, donné isolément, ne crée pas d'amélioration de l'anémie pernicieuse.

Par conséquent, le suc gastrique d'un sujet sain contient une substance sécrétée par l'estomac, nécessaire à l'assimilation d'un facteur contenu notamment dans la viande.

Ainsi l'édification du facteur antipernicieux, stocké dans le foie, nécessite un facteur intrinsèque sécrété par l'estomac et un facteur extrinsèque apporté par l'alimentation.

1) **Le facteur intrinsèque** n'est pas sécrété chez l'homme par toutes les cellules de la muqueuse gastrique. Les préparations les plus actives proviennent de prélèvements faits sur le corps de l'estomac dans la région du fondus et du cardia. Ni la salive, ni la bile, ni la sécrétion duodénale n'en contiennent ; au contraire, dans d'autres espèces animales, chez le chien et le porc en particulier, ce sont les régions pyloriques et duodénales qui sont les plus riches.

La sécrétion intestinale des sujets gastrectomisés totaux en est dépourvue, et chez le Biermérien le suc gastrique n'en contient pas. On

sait d'ailleurs par les observations gastroscopiques que la zone fondique de ces sujets est électivement atrophiée.

Chimiquement, cette substance sécrétée par les cellules principales du fondus est une mucoprotéine thermostable. Quantitativement, sa présence dans le suc gastrique est variable, d'environ 2 gr. pour 6 litres. Sa sécrétion est favorisée au maximum par l'insuline qui donne des taux de 2 gr. par litre, mais, physiologiquement, les éléments responsables de sa formation sont très mal connus.

2) Le facteur extrinsèque

Restait alors à identifier le facteur extrinsèque.

A) L'acide Folique

De 1938 à 1945, on identifia à partir de la feuille d'épinard, puis du foie, de la levure de bière, du lait, une substance, l'acide folique ou vitamine Bc. Cette vitamine agissait remarquablement dans la plupart des anémies mégaloblastiques de l'homme.

L'acide folique, qui dans la nature se trouve sous forme conjuguée, est transformé en acide libre sous l'action d'un enzyme. Mais c'est un dérivé de l'acide folique, l'acide folinique, formé au niveau du foie, qui semble être le principe de maturation érythrocytaire en intervenant dans la synthèse de la thymine.

En fait, l'amélioration apportée par l'acide folique ou folinique apparut très rapidement transitoire et incomplète, alors que l'action des extraits de foie était pratiquement constante.

B) La vitamine B 12

La découverte en 1948 par SMITH, RICKS et collaborateurs d'une substance isolée du foie, extrêmement efficace à des doses minimes par voie parentérale contre l'anémie pernicieuse, éclairait le problème. La vitamine B 12 était née et, en même temps, le facteur extrinsèque de CASTLE identifié. En effet, donnée per os seule à un sujet Biermérien, elle est pratiquement inactive, alors que l'adjonction de suc gastrique d'un sujet sain amène une rémission des troubles hématologiques.

La vitamine B 12, largement répandue dans la nature, résulte du métabolisme de micro-organismes, essentiellement des bactéries. Si les plantes n'en contiennent pas, on la trouve par contre en quantité notable dans la plupart des tissus animaux, le lait, les œufs.

Chimiquement, elle a une formule complexe à trois groupements :

- un noyau central tétrapyrrolé, entourant un atome de cobalt ;
- un groupement cyanure lié au cobalt ;
- un groupement nucléotide lié au cobalt et rattaché au noyau central par un reste amino-propanol.

C'est pourquoi on la nomme encore cyanocobalamine. L'atome de cobalt responsable de sa coloration rose permet, en le « marquant » radioactivement, de suivre son métabolisme.

a) **Absorption.** — Le lieu d'absorption se situe principalement au niveau du duodénum et de la partie haute du jéjunum. L'absorption au

niveau du tractus gastro-intestinal est conditionnée par plusieurs facteurs dont le plus important est le facteur intrinsèque de CASTLE. Effectivement, la vitamine B 12 apportée par l'alimentation peut pénétrer spontanément la muqueuse intestinale, mais en l'absence de facteur intrinsèque, elle est rejetée trois à quatre heures après sa pénétration dans la lumière intestinale et éliminée par les fécès.

Pour que la vitamine B 12 puisse traverser cette lumière intestinale et gagner le sang de la veine mésentérique, il est donc nécessaire que cette substance soit liée au facteur intrinsèque sous forme de facteur antipernicieux. J. WEILL, qui dans sa thèse de doctorat ès-Sciences à Nancy a remarquablement étudié ces faits, a montré que le rôle du facteur intrinsèque était encore plus complexe. Sa présence règle non seulement, si l'on peut dire, la qualité de l'absorption, mais encore sa quantité. A partir d'un certain taux de vitamine B 12, l'absorption tend vers une limite et le surplus est éliminé par les fécès.

Est-ce à dire que le facteur intrinsèque est la condition nécessaire et suffisante pour l'absorption de la vitamine B 12 ? On peut répondre affirmativement dans les limites physiologiques. Il faut toutefois signaler que, en son absence, avec des doses massives par voie orale de vitamine B 12 de l'ordre de 1 000 gamma, on peut obtenir une réponse hématologique chez le Biermérien. Ces doses ne sont évidemment pas physiologiques.

C'est donc sous forme de facteur anti-pernicieux que la vitamine B 12 peut être absorbée.

b) **Stockage.** — Cette opération étant réalisée, la vitamine B 12 va être stockée principalement au niveau du foie, du rein, des muscles, mais aussi de tous les tissus. Le total du stockage pour l'ensemble du corps est de l'ordre de 2 à 3 mmg. Le foie, pour son compte, en a en réserve 400 à 1 000 gamma.

c) **Utilisation.** — Elle est libérée ensuite dans le plasma au fur et à mesure des besoins. Son taux y est de 380 gamma par litre, sous deux formes :

- l'une liée, non dialysable, et représentant 90 % du total ;
- l'autre libre.

C'est la vitamine B 12 sous forme liée qui est utilisée. L'autre partie, libre, est excrétée par le rein. Dans les conditions normales, les besoins journaliers sont de l'ordre de 2 microgrammes pour une excrétion physiologique de 0,2 microgrammes. Mais le pourcentage d'excrétion est proportionnel à la quantité de vitamine absorbée. Et l'organisme retient plus de vitamine B 12 après absorption d'une petite quantité que d'une quantité plus importante.

Quelle est l'utilisation de cette vitamine B 12 ?

Son rôle est essentiellement anabolique. Elle intervient dans toutes les synthèses protéiques fondamentales pour les cellules et particulièrement les cellules sanguines.

Son intervention est d'ailleurs double, directe et indirecte.

° Directe —

Elle agit comme catalyseur de la synthèse de la protoporphyrine et surtout dans la synthèse des purines et pyrimidines. Or ces deux substances sont parties intégrantes de l'acide désoxyribonucléique et ribonucléique.

° Indirecte —

La vitamine B 12 permet en effet la transformation de l'acide folique en acide folinique au niveau du foie. Or celui-ci intervient également dans la synthèse de la thymine.

Par conséquent, soit directement, soit indirectement, cette vitamine agit sur la formation des nucléoprotéines, bases essentielles du noyau cellulaire. Elle est donc indispensable à la formation et la maturation des cellules de l'organisme. Mais, si l'on songe que la moelle osseuse chez l'homme normal produit 200 millions de globules rouges par minute, on conçoit la nécessité de la présence de cette vitamine pour l'hématopoïèse.

d) **Rôle hématopoïétique. Conséquences.** — Sur le plan très particulier de l'élaboration des cellules sanguines, le rôle général anabolique de la vitamine B 12 prend une importance capitale. Et l'on conçoit que son absence entraîne des désordres hématopoïétiques portant non seulement sur les érythroblastes, mais aussi les éléments blancs et les mégacaryocytes.

Et c'est en effet sur le plan hématopoïétique que l'absence se fait sentir en premier lieu. Elle entraîne :

— un trouble de maturation de la lignée érythroblastique avec arrêt des mitoses de maturation. Cet arrêt entraîne un aspect plus ou moins caractéristique, suivant qu'il se produit dès la première ou la deuxième mitose (mégalo blastose typique) ou seulement à la troisième (macronormoblastose ou prémégalo blastose). La lignée mégalo blastique n'est donc pas une lignée indépendante, mais naît d'une déviation de la lignée érythroblastique. Sur le plan cytologique, les troubles de maturation se traduisent par un asynchronisme entre l'évolution du noyau et du cytoplasme. Visible dès le début au niveau du mégalo blaste, cet aspect s'accroît au cours de l'évolution de la lignée, le cytoplasme abondant ayant un aspect adulte, alors que la structure du noyau reste celle d'un noyau de cellule jeune ;

— l'anomalie de maturation porte aussi sur les mégacaryocytes entraînant une thrombopénie et sur les leucocytes, donnant des leucocytes multi-segmentés.

Le rôle de la vitamine B 12 ainsi défini est majeur. Mais cette vitamine ne vaut que par l'intermédiaire du facteur intrinsèque. En effet, outre la nécessité de sa présence qui permet l'absorption de la vitamine B 12, le facteur intrinsèque est encore indispensable pour l'utilisation de cette vitamine. C'est en tant que facteur antipernicieux qu'elle peut agir, donc liée au facteur de CASTLE. Des expériences sur cultures de mégalo blastes in-vitro le prouvent. Les mégalo blastes ne peuvent avoir de maturation et évoluer vers le mégalocyte qu'en présence de vitamine B 12 et de suc gastrique de sujet sain. Rien ne se passe si ces cultures sont mises en présence de vitamine B 12 et de plasma ou de suc gastrique de Biermérien.

Rôle dans le métabolisme protéique, rôle dans le cycle du fer, rôle dans le métabolisme de la vitamine B 12 : par ces trois actions, l'estomac apparaît comme un organe noble et l'on conçoit que son ablation soit la source de bien des complications sur le plan hématologique.

DEUXIÈME PARTIE**ÉTUDE
BIBLIOGRAPHIQUE ET STATISTIQUE
DES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES
APRÈS GASTRECTOMIE**

I — APRÈS GASTRECTOMIE TOTALE

Il semble que ce soit HARTMANN qui ait relaté le premier cas d'anémie pernicieuse chez un malade ayant eu une gastrectomie totale quatre ans auparavant pour cancer.

En 1929, date des travaux de CASTLE, de nombreux autres auteurs comme DENNING et HEIDELBERG insistent sur la relation de cause à effet et pensent que la gastrectomie totale avec survie assez longue peut provoquer expérimentalement une anémie de BIERMER.

La première statistique concernant ce problème date de 1934 et semble apporter une confirmation aux hypothèses ci-dessus. FASIANI et CHIATEL-LINO montrent qu'en effet chez 29 survivants de 155 gastrectomies totales, 12 présentèrent au bout de deux ans une anémie sévère dont 6 étaient des anémies de BIERMER certaines.

Cette première statistique apparaît importante. Pour eux, la coïncidence de la gastrectomie avec l'apparition plus ou moins tardive d'une grave anémie se présente si fréquemment qu'il est impossible d'admettre qu'il s'agisse d'un événement accidentel.

Cependant, en 1939, VERMES, dans sa thèse, ne cite que 10 cas nouveaux de maladie de BIERMER survenant cinq à huit mois après des gastrectomies totales pratiquées par HARTMANN, BELLE, TEMPLE, DENNING BOUSSER et BLONDET qui rapportent cette statistique ne donnent pas le nombre total des gastrectomies pratiquées.

Deux ans plus tard, en 1941, MEYER et SCHWARTZ, colligeant 54 gastrectomies totales, décrivent 1 cas de maladie de BIERMER vrai avec syndrome neuro-anémique survenant cinq ans après l'intervention.

C'est à partir de cette date que grâce à la mise au point de la technique chirurgicale, la gastrectomie totale devient vraiment « courante ».

De 1943 à 1949, de nombreux chirurgiens apportent à leur tour leurs statistiques. Elles sont assez impressionnantes quant à leur caractère négatif. Tout au plus constatent-ils dans un délai de 4 mois à 9 ans l'apparition d'une anémie hypochrome ou même simplement une légère baisse de la valeur globulaire.

Le tableau que nous présentons ci-dessous, emprunté à l'article de BOUSSER et BLONDET en 1951, ne montre aucun cas d'anémie de BIERMER. Il faut toutefois noter plusieurs faits intéressants :

— tout d'abord, c'est que le nombre des survivants, variable avec chaque auteur, est de l'ordre de 30 %, pris globalement entre 4 mois et 8 ans.

— d'autre part, les examens hématologiques pratiqués sont le plus souvent sommaires, se résumant à une numération formule ;

— enfin, si l'on ne connaissait pas la vitamine B₁₂ ni l'acide folique, on luttait déjà contre les syndromes anémiques graves par l'hépatothérapie pratiquée d'office.

CONWAY, en 1951, signale qu' « autrefois l'anémie macrocytaire était considérée comme un danger réel des gastrectomies ».

Il est logique de penser que de cette façon, on a prévenu un certain nombre de cas à venir et que les statistiques en ont souffert.

AUTEURS	Nombre de gastrectomies totales	SURVIES	Délai d'apparition des troubles	BIERMER	Autres anémies
FINSTERER	83	9	7 ans	0	Hypochrome
LONGMIRE	70	7	1 an	0	id.
BEAUFILS	3	2	1 an	0	
DE VERNEJOUL	39	22	1 à 9 ans	0	Qq. cas hypochromes
DUCUING	132	17			
SANTY	5	5			
D'ALLAINES	19	12			
LEFEVRE	35	30			
SMITH	89	63			
JONES et KEHM	8	8			
SOUPAULT et FAUVERT	1	1			
	434	176		0	Qq. cas hypochromes

Cependant, en 1949, RUDLER, rapportant une statistique de 15 survivants de plus de deux ans sur 23 opérés, note que 4 sujets ont présenté, dans un délai de 4 mois à 2 ans, une anémie hyperchrome macrocytaire.

En 1950, LEFEVRE et LORTAT Jacob, au Congrès Français de Chirurgie, sur 63 dossiers de gastrectomisés datant de plus de trois ans, retiennent 18 cas d'anémies mégaloblastiques authentiques.

En 1951, BOUSSER et BLONDET relatent l'apparition d'une anémie mégaloblastique 4 ans après une gastrectomie totale pour cancer.

En 1955, FAUVERT, MALLARME, HARTMANN, BOIVIN rapportent deux cas de syndrômes Biermériers par agastrie.

— le premier se développe 6 ans après une gastrectomie totale avec splénectomie pour cancer du pylore. Le sujet présente une anémie hyperchrome mégaloblastique pure.

— la deuxième observation est celle d'une gastrectomie avec duodenectomie et colectomie transverse pour une tumeur du mésocolon transverse. Six ans après, le sujet présente une anémie hyperchrome macrocytaire,

mais si le myélogramme montrait une « déviation mégaloblastique indiscutable », il n'y avait pas de mégaloblastose vraie. De plus, un sévère déficit protidique et fennique accompagnait cette anémie complexe.

La même année, PAULSON et HARVEY publiaient une remarquable étude sur ce sujet. Nous y reviendrons plus loin car elle paraît très importante. Mais on peut dire déjà que sur 10 survivants de gastrectomies totales faites il y a 3 à 10 ans, tous présentèrent une anémie mégaloblastique indiscutable.

CATTAN, en 1955 également, en rapporte un cas typique survenant 6 ans après l'intervention pour ulcère.

POTY, dans sa thèse, en rapporte aussi 3 cas. Un cas survenant 6 ans après une gastrectomie pour ulcère, l'autre 5 ans après intervention pour cancer et le troisième 6 ans après une gastrectomie pour cancer. Il est toutefois important de remarquer que dans les deux dernières observations, les malades reçurent précocement des extraits hépatiques.

En 1957, ANDRE et DREYFUS publient l'observation d'un malade opéré en 1957 et qui, 6 ans après, développa une anémie mégaloblastique typique.

Dans sa thèse, la même année, Madame DALL'AVA-LARROQUE en rapporte un cas recueilli dans le service du Professeur GADRAT et survenant 6 ans après une gastrectomie totale pour ulcère.

Plus près de nous, MARCHAL, en 1961, en rapporte un cas survenant 11 ans après une intervention pour ulcère.

Enfin, GEOFFROY, en 1962, dans sa thèse inspirée par P. MICHON, en montre 3 observations :

- l'une survient 11 ans après une gastrectomie totale pour cancer ;
- les deux autres concernent des interventions pour ulcère.

Le délai, dans l'une, est de 6 ans ; mais il est de 16 ans dans la dernière observation. Il faut noter toutefois que le sujet avait entre temps reçu une thérapeutique par la vitamine B 12 injectable.

Très récemment, Yves GEFFROY, Pierre DESHAYES et collaborateurs en rapportent également une observation.

Finalement, les grandes statistiques ont été faites à une période où l'on ne connaissait pas la vitamine B 12 et où les examens tendant à mettre en évidence les troubles hématologiques étaient insuffisants.

Si l'on tient compte du fait que en 1943, il n'y avait que 200 observations de gastrectomies totales publiées, le nombre d'anémies de BIERMER paraît important.

A partir de 1949, au contraire, les publications d'anémies de BIERMER après gastrectomie totale, apparaissent plus comme des cas isolés. Cependant, les deux statistiques que l'on peut retenir — de LEFEVRE et LORTAT J. d'une part, de PAULSON et HARVEY d'autre part — rejoignent les premiers bilans.

Il apparaît donc difficile d'établir en pourcentage cette complication. Les variations selon les auteurs le prouvent. FASCIANI donne un chiffre

de 20 %. MAC DONALD pense que 44 % des survivants présentent une anémie mégaloblastique 5 ans après la gastrectomie totale.

Ce que l'on peut affirmer, c'est que les chances de voir apparaître une telle anémie augmentent parallèlement au nombre des années de survie. Et, dans une statistique récente, RUSH et RAVITEH constatent que cette fréquence, de l'ordre de 8 % dans les premières années, s'élève à 45 % au-delà de 5 ans.

II — APRES GASTRECTOMIE PARTIELLE

La gastrectomie partielle, plus ancienne et plus précocement codifiée, est plus couramment pratiquée. D'importantes statistiques ont été établies concernant les troubles post-opératoires, en particulier hématologiques. L'anémie mégaloblastique de type Biermérien y est très peu souvent rencontrée.

La première observation rapportée semble être celle de Gordon TAYLOR, en 1929.

En 1932, ROWLANDS et SIMPSON en signalent deux cas, sans étude de la moelle, et, un an plus tard, GOLDHAMER rapporte une observation d'anémie macrocytaire, de même que HARTFALL (cité par COX).

En 1943, RHODES et GRUNBERG décrivent un cas typique d'anémie de BIERMER, sensible à l'extrait de foie. Pourtant, la même année, SOUPAULT et FAUVERT, sur 29 gastrectomies partielles suivies de 5 à 10 ans, et MOUCHET-CASANBANG, sur 46, suivies de la même façon, ne signalent aucune anomalie. De même, NOGLI, sur 6 000 gastrectomies partielles, ne retrouve que 3 observations de BIERMER, soit une incidence de 0,05 %.

En 1949, GIRARD, MOREL et CHABANON réalisent un bilan systématique hématologique et médullaire à propos de 37 cas de gastrectomies des 2/3. Un seul cas d'anémie mégaloblastique est rapporté sans plus de précision. Pour le reste, les auteurs ne trouvent qu'une anémie modérée de type hypochrome en rapport avec une hypoplasie médullaire.

En 1950, la thèse de BLANCHET, à Lyon, rapporte une statistique du Professeur PEYCELON, signalant sans autre précision l'existence de deux anémies cliniques sur 710 opérés.

CATTAN, en 1952, faisant un bilan de la gastrectomie subtotale, ne cite pas l'anémie mégaloblastique dans les séquelles possibles.

Cependant, la même année, LARSEN rapporte deux cas d'anémie pernicieuse après gastrectomie subtotale, l'une avec hyposidérémie, l'autre avec steatorrhée.

En 1953, BLAKE relève un seul cas parmi 104 gastrectomies partielles pour ulcère et pose le problème de la coïncidence ou de la dépendance.

WELS et MAC PHEE, en 1954, ne notent sur 500 gastrectomies partielles, que deux anémies mégaloblastiques vraies. LAROCHE et DREYFUS, également en 1954, rapportent un cas d'anémie mégaloblastique typique, 9 ans après une gastrectomie subtotale type FINSTERER pour ulcère.

BADENOCH et EVANS, en 1955, rapportent 6 cas répondant mal à la vitaminothérapie. Trois fois existent des signes neurologiques et deux fois une anémie Ferriprive a précédé la symptomatologie. La même année, ALBAHARY, WAREMBOURG, en publient chacun un cas.

WELBOURN, en 1956, fait état de 5 cas de gastrectomies partielles développant, 1 à 10 ans après l'intervention, une anémie de type Biermérien.

En 1957, MAC LEAN publie une statistique portant sur 1 550 interventions pratiquées entre 1938 et 1950. Les sujets furent régulièrement examinés, par examen de sang et médullogramme, ainsi qu'un transit de la vitamine B 12 marquée. Neuf sujets présentent une anémie mégalo-blastique.

Dans le même temps, DE VERNEJOL, HENRY et DEVIN étudiaient les séquelles de gastrectomie pour ulcère. Sur 3 000 opérés selon la technique de FINSTERER, 953 ont pu être revus, dont l'intervention se situait entre 1 et 20 ans. Les auteurs n'ont retrouvé que 3 cas d'anémie pernicieuse.

En 1958, BONNIOT, EYMARD et BOUCHET, colligeant 400 cas de gastrectomies type FINSTERER, ne notent aucun trouble hématologique de type Biermérien.

En 1960, KNOX et DELAMORE, puis JUSTIN-BESANÇON et DE GRAILLY en rapportent à leur tour chacun un cas.

Récemment GEFFROY, DESHAYS et collaborateurs en rapportent trois cas et CUFFIA, PALIARD, MOREL et VACHON, sur 300 sujets gastrectomisés pour ulcère retrouvent quatre anémies cliniques, mais ne signalent pas l'existence d'anémie mégalo-blastique de façon formelle.

Quelles conclusions tirer de cette étude bibliographique ?

Certes, de nombreux auteurs en ont rapporté des cas isolés. Le total, reste peu important et se situe à notre connaissance, au chiffre de 47. Ce nombre est infime par rapport au chiffre des gastrectomies subtotaux pratiquées. Sur l'ensemble des grandes statistiques, on peut dire que le pourcentage des cas ne doit pas dépasser beaucoup le 1 ‰ et ceci sur des sujets ayant eu des survies très importantes, de l'ordre de 20 ans parfois. La disproportion apparaît très grande, et, selon VAN GEERTRUYDEN, cette fréquence serait identique à celle d'anémie de BIERMER observée dans une population normale de sujets non gastrectomisés.

Au Danemark, pays où l'anémie pernicieuse serait la plus fréquente, on compte en effet un sujet Biermérien pour 1000 habitants.

Ce fait rend encore plus nette l'opposition entre l'anémie de BIERMER survenant après gastrectomie totale et celle survenant après gastrectomie partielle.

TROISIÈME PARTIE**ÉTUDE CLINIQUE
DES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES
POST-GASTRECTOMIES**

I — LES CONDITIONS DE SURVENUE

Bien qu'il soit difficile de déterminer la fréquence exacte des anémies mégalo-blastiques dans les suites de gastrectomies, leur existence paraît indiscutable. Elles sont plus souvent rencontrées après les gastrectomies totales qu'après les gastrectomies partielles.

Le délai de survenue de ces anémies est variable. Il est en moyenne de 6 ans. Mais des extrêmes peuvent se voir. Très proche des suites de l'intervention, il peut être parfois remarquablement éloigné, 16 ans dans une observation de GEOFFROY, 20 ans dans la publication de JUSTIN-BESANÇON. Bien entendu, le délai de survie lui-même conditionne l'apparition de ces anémies, et, de ce fait, la nature de la lésion ayant nécessité l'intervention entre en jeu.

Par contre, quelle que soit la cause de l'intervention et son type, les aspects cliniques et biologiques de l'anémie développée dans les suites opératoires sont assez univoques.

II — LA SYMPTOMATOLOGIE

Par rapport à la symptomatologie de l'anémie de BIERMER vraie, les signes cliniques de ces anémies post-opératoires sont souvent discrets. Cette discrétion ne porte pas tant sur les signes purement anémiques que, surtout, sur les signes propres aux anémies mégalo-blastiques.

En effet, dans toutes les observations, les signes anémiques sont très marqués : pâleur, fatigue, essoufflement, vertiges et éblouissements. La chute tensionnelle est constante. Dans certaines observations même, on relève l'existence d'un souffle systolique fonctionnel de pointe, de type anémique.

Au contraire, les signes cliniques pouvant faire d'emblée évoquer une anémie de type biermérien sont très souvent peu nets :

— les signes digestifs se résument à quelques brûlures de la bouche sans aspect de glossite vraie à l'examen de la langue. Les troubles du transit ne sont pas notés dans toutes les observations. Ces manifestations digestives sont d'ailleurs le plus souvent « noyées » dans les signes cliniques, conséquence des perturbations mécaniques liées à l'acte chirurgical : ballonnement post-prandial, régurgitations, dumping-syndrôme.

— Les signes neuro-anémiques ne sont pas fréquents mais néanmoins signalés un certain nombre de fois. MEYER, en 1941, fait état dans son observation d'un syndrome neuro-anémique important, identique à celui rencontré dans l'anémie de BIERMER. Dans une observation de GEOFFROY est également notée une abolition des réflexes rotuliens. GEOFFROY relève un syndrome pyramidal dans son observation après gastrectomie totale et des modifications des réflexes dans ses trois observations après gastrectomie partielle.

Au total, une symptomatologie d'anémie, mais sans caractère particulier.

III — LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

Les stigmates hématologiques sont en accord avec les signes cliniques. L'anémie est intense, sévère même, autour de 2 000 000, 2 600 000 globules rouges /mm³. Dans une observation de FAUVERT, comme dans une observation de GEOFFROY, le chiffre de globules rouges descend à 1 600 000. L'anisocytose à prédominance de macrocytose, la poikilocytose, sont fréquemment rencontrées.

Les perturbations de la lignée blanche et des plaquettes, fréquemment rencontrées dans l'anémie de BIERMER, sont peu nettes. La leucopénie est franche dans les observations de JUSTIN-BESANÇON et MARCHALL. Mais, très souvent, le chiffre des leucocytes est sub-normal. Surtout, comme le souligne FAUVERT, la formule blanche décèle une tendance fréquente, à l'inverse de la maladie de BIERMER, à la polynucléose et l'hyperplaquettose.

L'hyperchromie franche de l'anémie de BIERMER, par contre, ne se retrouve pas dans toutes les observations. Elle atteint 1,44 dans les observations de JUSTIN-BESANÇON et MARCHALL, 1,30 dans celle d'ANDRÉ et DREYFUS, de BOUSSER et BLONDET, de FAUVERT et MALLARME. La valeur globulaire tombe à 1,20 dans l'observation rapportée dans la thèse de Madame DALL'AVA LARROQUE. Dans deux des observations rapportées par GEOFFROY, existe une hypochromie marquée par une valeur globulaire de 0,83.

L'hyposidérémie est notée par plusieurs auteurs, en particulier FAUVERT, GEOFFROY, GEFFROY pour les gastrectomies totales. LARSEN, BADENOCH et EVANS, GEOFFROY la signalent dans les observations d'anémie mégaloblastique après gastrectomie partielle.

Le point important reste le médullogramme. On sait la nécessité d'au moins 10 % de mégaloblastes avec présence d'éléments polychromatophiles et orthochromatiques pour affirmer le diagnostic. C'est ce que l'on retrouve dans la majeure partie des observations. Cependant, si dans l'observation de ANDRÉ et DREYFUS la lignée érythroblastique est uniquement représentée par des mégaloblastes, si dans une observation de GEOFFROY la mégaloblastose est de 58 %, le plus souvent coexistent une forte réaction érythroblastique et une mégaloblastose atteignant seulement, en moyenne, 20 %. Certains auteurs, comme FAUVERT, notent même que les mégalo-blastes typiques sont souvent peu nombreux en regard des formes de transitions « hématies intermédiaires », et qu'également, dans de telles anémies, la réaction est macrocytaire plus que franchement mégaloblastique.

IV — LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Un problème se pose parfois à la lecture des examens biologiques complémentaires, celui de la pureté de telles anémies.

Dans une observation de FAUVERT et MALLARME, intervient un syndrome multicarentiel portant sur les protéines et le fer.

Une malade de LARSEN a une steatorrhée. Nous avons vu que l'hyposidérémie était notée par certains.

Ces troubles ne se retrouvent pas néanmoins dans toutes les observations. BOUSSER et BLONDET, ANDRÉ et DREYFUS, JUSTIN-BESANÇON, MARCHALL, signalent des bilans protéiques et ferriques normaux. Ces perturbations humorales ne sont pas anormales lorsque l'on connaît l'im-

portance du rôle de l'estomac dans le métabolisme de ces substances. Le terme d' « anémie mêlée », de MALLARME, apparaît justifié.

Deux examens sont très importants, car ils permettent de situer ces anémies. Ce sont, d'une part, le dosage du facteur intrinsèque, d'autre part, l'étude du transit de la vitamine B 12 radioactive. Ces examens, de réalisation relativement récente, n'apparaissent pas dans toutes les observations. Le dosage du facteur intrinsèque a été fait dans les 3 cas rapportés par GEOFFROY. L'absence totale de sécrétion de ce facteur chez les trois opérés a été ainsi vérifiée.

L'étude du transit de la vitamine B 12 radioactive a été faite dans les cas rapportés par MARCHAL, JUSTIN-BESANÇON et GEOFFROY. Là également, s'est trouvé vérifiée l'absence quasi totale d'absorption et de fixation de la vitamine B 12.

On retrouve ainsi une similitude avec l'anémie de BIERMER constitutionnelle.

V — L'ÉVOLUTION

Une telle similitude se retrouve dans l'évolution sous traitement de ces anémies. La netteté et la rapidité de la régression des symptômes, sous l'action des extraits hépatiques et de la vitamine B 12 par voie parentérale, constituent la conclusion de presque toutes les publications (BADENOCH et EVANS). Parfois cependant il fallut compléter la thérapeutique par l'acide folique et le fer pour obtenir un résultat.

Au total, on ne peut pas dire que l'aspect clinique de ces anémies post-gastrectomies soit identique à celui de l'anémie de BIERMER. Des nuances les séparent.

Il en va de même du tableau biologique où l'on retrouve plus une déviation mégaloblastique qu'une mégaloblastose vraie mêlée à des signes d'autres carences. Parfois même, apparaît seulement une ébauche de ces signes.

Il convient toutefois de noter que, très souvent, des thérapeutiques ont été instituées avant qu'une quelconque symptomatologie ne soit apparue. Le résultat en est alors cette semi-teinte recouvrant le tableau de ces anémies.

Il n'en reste pas moins vrai que, dans certains cas, les signes hématologiques sont suffisamment nets pour parler d'anémies mégaloblastiques et, dans tous les cas, de dire qu'il existe une anémie perniciosiforme gastropive.

QUATRIÈME PARTIE**PRÉSENTATION DES DOSSIERS
ET
COMMENTAIRES**

OBSERVATION N° 1

Anémie mégaloblastique après gastrectomie totale

Monsieur DAR... Albert se fait examiner en octobre 1953 par le Docteur CORTET pour un syndrome douloureux épigastrique évoluant depuis quelques mois, s'accompagnant sur les radiographies d'une niche plate de l'angulus. L'intervention est formellement conseillée.

Des périodes d'accalmie avec reprise de l'état général rassurent le malade. Et c'est finalement la survenue d'une hématurie de moyenne abondance suivie de méléna qui fait accepter la chirurgie.

Les examens pré-opératoires sont favorables, en particulier l'hémo-gramme.

Globules rouges : 4 820 000

Globules blancs : 8 200 dont :

- 60 % de polynucléaires neutrophiles ;
- 3 % de polynucléaires éosinophiles ;
- 36 % de lymphocytes ;
- 1 % de monocytes.

L'intervention a lieu le 25 avril 1955. Le Docteur DUBARD constate une grosse lésion médiogastrique avec de nombreux ganglions. Une gastrectomie totale est décidée et pratiquée.

L'examen histologique de la pièce révèle qu'il s'agit d'un épithélioma anaplasique muqueux de l'estomac très largement développé en surface (Docteur CABANNE).

Les suites opératoires sont simples. Monsieur DAR... peut bientôt reprendre son métier de bûcheron et il est alors perdu de vue. Indirectement, on apprend cependant qu'il présente quelques troubles à type de dumping-syndrôme, étant gêné après les repas avec impression de malaise, surtout s'il y a prise de lait. Le malade se plaignait également de quelques troubles du transit avec alternance de diarrhée et de constipation.

En 1961, la chute d'un arbre lui occasionne une fracture de jambe. A partir de ce moment, le malade décline et s'installent progressivement des troubles de l'état général : anorexie surtout électorale pour les viandes et les graisses, amaigrissement, asthénie. La bouche est volontiers sèche et brûlante. L'intestin devient plus irrégulier. L'abdomen est parfois douloureux. Une certaine dyspnée apparaît. Des œdèmes fugaces des membres inférieurs sont remarqués. C'est alors que l'on a indirectement des nouvelles du malade. Il est convoqué dans le service de clinique médicale le 30 décembre 1962. Sept ans et quelques mois après la gastrectomie.

On se trouve en présence d'un malade fatigué, maigre mais non dénutri, ayant gardé l'appétit, une déglutition apparemment normale. La pâleur domine la scène clinique. La langue est rouge, fendillée. La palpation abdominale se révèle négative. Le foie et la rate ne sont pas percus. Les aires ganglionnaires sont normales. Il n'y a pas d'œdèmes. Du point de vue cardiovasculaire, cœur normal, tension artérielle 95/50. La nature d'une anémie est le problème qu'il faut résoudre. Evoquant tout de même d'emblée une anémie para-biermérienne, un bilan biologique est demandé.

Globules rouges : 1 960 000

Globules blancs : 5 000, dont :

- 71 % de polynucléaires neutrophiles ;
- 3 % de polynucléaires éosinophiles ;
- 26 % de lymphocytes.

La lame montre la poïkilocytose et l'anisocytose que la courbe de PRICE JONES montre étalée de 6 à 10 microns.

— Taux d'hémoglobine : 40 %

— Valeur globulaire : 1,05

La vitesse de sédimentation donne des chiffres normaux (4 — 12 IK = 5) de même que la glycémie (0,82) et l'azotémie (0,28).

— Le fer sérique 148 gamma % cc.

Capacité totale : 198 gamma.

Capacité latente : 50 gamma.

Coefficient de saturation : 0,78.

— Le bilan protéique :

Protéines totales : 62 g %o, dont :

Sérum Albumine : 34 g %o.

Sérum Globuline : 28 g %o.

Rapport SA/SG : 1,21

— Bilirubinémie totale 7 mmg %o, dont :

Biliburine directe : 0

Biliburine indirecte : 7 mmg %o.

— Instantanés hépatiques :

Test de GROS 1,65 ml.

Test de HANGER 0

Test de MAC LAGAN 1 div.

Test de WUNDERLY 0

Test de KUNKEL 3 div.

Rouge colloïdal 0

Le reste des autres examens est normal.

- absence de kyste et de parasites dans les selles ;
- transit oeso-intestinal normal ;
- image thoracique normale ;
- bilan radiologique osseux normal ;
- électro-encéphalogramme : tracé plat ;
- fond d'œil normal à droite et à gauche.

Le 12 janvier 1963, le médullogramme montre la mégaloblastose et la présence de méta-myélocytes géants signant l'anémie de type biernérien (Docteur DEVANT).

Hémohistioblastes	0,5
Hémocytoblastes	0,5
Myéloblastes	0,5
Promyélocytes neutrophiles	2
Myélocytes neutrophiles	27
Métamyélocytes neutrophiles	9
Polynucléaires »	13
Myélocytes éosinophiles	1,5
Métamyélocytes »	1
Polynucléaires »	6,5
Erythroblastos	
basophiles	0,5
polychromatophiles	3
orthochromatiques	12
Lymphocytes	3
Plasmocytes	0,5
Cellules anormales	
promégaloblastos	1
Mégaloblastos	
basophiles	11
polychromatophiles	6,5
orthochromatiques	1

Le malade, qui avait reçu depuis son entrée cinq flacons de sang, a le 10 janvier l'hémogramme suivant :

Globules rouges : 2 820 000, avec anisocytose et anisochromie ;
 Globules blancs : 8 500, dont :
 — 52 % de polynucléaires neutrophiles ;
 — 4 % de polynucléaires éosinophiles ;
 — 44 % de lymphocytes.
 Taux d'hémoglobine 70 %
 Valeur globulaire 1,34

La vitaminothérapie B 12 commence le 17 janvier. Très rapidement, nous observons une crise réticulocytaire et la remontée des globules rouges qui atteignent 4 000 000 en moins de 20 jours.

Le malade quitte le service le 23 février 1963 en excellent état général.

OBSERVATION N° 2

Anémie mégaloblastique après gastrectomie partielle

Monsieur VAI... Henri est adressé de Saône-et-Loire le 7 mai 1963 dans le service du Professeur CORTET pour troubles importants de l'état général. On apprend que cet homme a eu à 63 ans, en février 1960, une gastrectomie partielle du type FINSTERER, « rendue difficile par un tissu friable ». L'absence d'examen anatomopathologique ne permet pas de savoir exactement quelle fut la lésion causale.

L'interrogatoire révèle cependant l'existence depuis une trentaine d'années, d'un syndrome douloureux épigastrique, post-prandial précoce, calmé par les alcalins, avec une périodicité de quelques jours, trois ou quatre fois par an. L'aggravation du syndrome et les constatations radiologiques que nous n'avons pu connaître ont fait décider la gastrectomie partielle.

A son entrée, cet homme de 67 ans se plaint de troubles divers. Troubles de l'état général d'abord faits d'asthénie, d'amaigrissement accompagné d'éblouissements, de dyspnée, de vertiges. Des troubles plus précis sont à noter ensuite. Ils sont de deux ordres :

— troubles digestifs à type de sécheresse et de brûlure de la langue, anoxerie pour les viandes et les graisses, brûlures œsophagiennes et épigastriques, troubles du transit à type de diarrhée ;

— troubles neuro-musculaires, paresthésies au niveau des membres inférieurs avec sensation de jambe lourde.

L'examen montre un homme pâle, amaigri, dyspnéique.

Au cœur, on note un souffle systolique de pointe, sans irradiation.

Il n'y a pas d'œdème.

Le foie et la rate ne sont pas perçus, la palpation abdominale n'apporte rien.

Les aires ganglionnaires sont normales.

Les réflexes sont obtenus normaux.

La langue est saburrale, un peu fendillée.

S'agit-il de troubles métaboliques après gastrectomie ? S'agit-il d'une récurrence de la lésion causale ? Tels sont les problèmes qui se posent.

Un bilan biologique est alors pratiqué.

Globules rouges : 2 800 000

Globules blancs : 2 800, se répartissant :

- 55 % de polynucléaires neutrophiles
- 2 % de polynucléaires éosinophiles
- 40 % de lymphocytes
- 3 % de monocytes.

Taux d'hémoglobine 58 %

Valeur globulaire 1,03

Fer sérique 220 gamma

Capacité totale	370
Capacité latente	50
Coefficient de saturation	0,40
Protéines totales 67 g %o, dont :	
Sérum Albumine	40 g %o
Sérum Globuline	27 g %o
Rapport SA/SG	1,48
Tests hépatiques :	
Test de GROS	1,60 ml
Test de HANGER	+
Test de MAC LAGAN	1 div.
Test de WUNDERLY	0
Test de KUNKEL	7 div.
Test au rouge colloïdal	0
Taux de prothrombine	
	68 %
Bilirubinémie totale	7 mmg %o
Bilirubine directe	0
Bilirubine indirecte	7 mmg %o

La glycémie est de 1,06 g %o, l'azotémie de 0,28 g %o. La vitesse de sédimentation est élevée : 35 — 86 IK = 39.

Trois réactions de WEBER dans les selles sont négatives, de même que la recherche de parasites.

L'électro-encéphalogramme est normal.

L'image thoracique est normale.

Des radiographies gastriques ne montrent pas d'ulcération peptique, ni d'images anormales du moignon pouvant évoquer un cancer. Il existe un léger reflux dans l'anse afférente.

Le médullogramme (11-5-63 - Docteur DEVANT), montre une moëlle extrêmement riche de type anémie de BIERMER.

Hémocytoblastes	2
Promyélocytes neutrophiles	1
Myélocytes »	19
Métamyélocytes »	14
Polynucléaires »	13
Proérythroblastos	3
Erythroblastos basophiles	8
Polychromatophiles	10
Orthochromatiques	11
Cellules anormales :	
Promégalo blastos	1
Mégalo blastos basophiles	10
polychromatophiles	4
orthochromatiques	4

C'est alors que des examens complémentaires sont demandés en vue de préciser davantage cette anémie.

— le diamètre moyen des hématies est de 7,5 microns. Il n'a pas été établi de courbe de PRICE JONES.

— le tubage gastrique révèle une achlorhydrie pratiquement totale.

Avant épreuve à l'histamine :

Acidité libre	0
HCl total	0,36 g

Après épreuve à l'histamine :

— premier prélèvement	
Acidité libre	0
HCl total	0,21 g
— deuxième prélèvement	
Acidité libre	0
HCl total	0,45 g

La gastroscopie (Docteur JACQUOT), le 22-5-63 révèle : « l'aspiration avant gastroscopie ne retire aucun liquide. Exploration :

— face postérieure : coloration normale, riche en gros plis paraissant normaux ;

— face antérieure : pas de plis, parsemée de petites taches blanc-jaunâtre ;

— bouche de l'anastomose : grande dimension sans lésion inflammatoire. La muqueuse jéjunale apparaît plus rouge vif que la muqueuse gastrique ».

Une transfusion iso-groupe de 250 cc. est pratiquée le 18 mai car la déglobulisation s'était accentuée à 2 100 000 globules rouges.

La vitaminothérapie B 12 est commencée le 26 mai à la dose de 1 000 gamma par 24 heures. Très rapidement, alors, se dessine une crise réticulo-cytaire et l'ascension des globules rouges qui atteint en quinze jours le taux de 4 000 000.

Un peu plus d'un mois après son entrée, le malade quitte le service en excellent état général. Tous les troubles ont disparu. Il recevra chez lui une injection intra-musculaire de 100 gamma de vitamine B 12 tous les quinze jours.

Le malade est revu au mois de juillet. Sa numération formule est satisfaisante :

Globules rouges :	4 700 000
Globules blancs :	7 800, dont :
— 57 %	de polynucléaires neutrophiles
— 5 %	de polynucléaires eosinophiles
— 36 %	de lymphocytes
— 2 %	de monocytes.

La vitesse de sédimentation est normale.

Le médullogramme montre un étalement pauvre avec en certaines zones une petite infiltration lymphocytaire.

Enfin, une nouveau contrôle est pratiqué en novembre 1963. Cliniquement, le sujet est en parfaite santé. L'hémogramme montre :

Globules rouges : 4 500 000

Globules blancs : 6 400, dont :

- 49 % de polynucléaires neutrophiles
- 4 % de » eosinophiles
- 1 % de » basophiles
- 46 % de lymphocytes.

Le médullogramme est identique à celui du mois de juillet.

Plusieurs points nous paraissent intéressants à noter dans ces deux observations. En effet, si un certain nombre d'éléments semble les rapprocher, d'autres, par contre, ne permettent pas de les rendre identiques.

I — LES POINTS COMMUNS

Cliniquement, certains aspects sont semblables. Il en va ainsi des signes de spoliation sanguine. Les deux malades se présentent en effet comme de grands anémiques. La pâleur, l'essoufflement, les vertiges, les éblouissements, la chute tensionnelle sont marqués dans les deux cas. Dans la deuxième observation, on trouve même un souffle systolique de pointe, doux sans irradiation.

Des signes plus particuliers se retrouvent également dans les deux observations. Ce sont surtout des troubles digestifs. Bien qu'il n'existe pas de signes de glossite vraie, on retrouve cependant des brûlures de la langue avec impression de sécheresse de la bouche. L'anorexie élective pour les viandes et les graisses, les troubles du transit à type de diarrhée sont aussi notés dans les deux cas.

Les signes hématologiques sont également identiques. L'anémie est importante : 1 960 000 dans le premier cas, 2 800 000 dans le second. Elle s'accompagne de troubles quantitatifs sur la lignée blanche. Dans les deux cas, cette anémie apparaît au départ normochrome, normocytaire.

Le fer sérique est à 148 gamma dans la première observation. Il est élevé à 220 gamma dans la seconde.

Les examens de la moelle osseuse réalisés par ponction sternale montrèrent tous deux l'existence d'une mégaloblastose typique, non seulement

par la présence de mégalo blastes authentiques, mais en petit nombre, mais aussi par la présence de toutes les formes intermédiaires, mégalo blastes polychromatophiles et orthochromatiques.

Dans les deux cas également, les divers examens pratiqués ne montraient pas d'anomalies importantes.

Les signes d'hémolyse étaient pratiquement inexistants.

Le bilan protéique est très peu perturbé.

L'électro encéphalogramme pratiqué chez nos deux malades était normal.

Le tubage du moignon gastrique avant et après histamine objective une achlorhydrie totale dans notre deuxième observation. Chez ce sujet un examen gastroscopique ne montre pas de signes probants de gastrite atrophique.

Enfin, l'évolution sous traitement est absolument comparable dans les deux cas, comme le montrent nos deux tableaux ci-dessous. Jusqu'à maintenant, nos deux malades restent en bon état général, recevant seulement une injection intramusculaire de 100 gamma de vitamine B 12 tous les quinze jours.

Obs. I

Dates	Globules rouges	Valeur globulaire	Reticulocytes
2-1-63 Sang 500 cc.	1960000	1,05	
4-1-63 Sang 250 cc.	2300000	1,08	
9-1-63 Sang 500 cc.	2860000	1,07	
15-1-63 B 12 1000 gamma par jour	2260000	1,34	
21-1-63	2800000	1,25	2800
25-1-63	2520000	1,35	40000
31-1-63 B 12 100 gamma par jour	3750000	1,05	50000
6-2-63	3800000	1	26000
12-2-63	4200000	1,01	
21-2-63	4500000	1,09	

Obs. II

Dates	Globules rouges	Valeur globulaire	Reticulocytes
8-5-63	2800000	1,03	
16-5-63	2100000	1,16	
Sang 500			
28-5-63	2100000	1,30	
B 12 1000 gamma par jour			
31-5-63	2900000	1	18000
5-6-63	3300000	0,93	30000
8-6-63	3700000	1	38000
B 12 100 gamma par jour			
12-6-63	4000000	0,98	20000
16-6-63	4200000	1,01	10000

Mais nos deux observations ne sont pas pour autant aussi strictement identiques qu'elles l'apparaissent à première vue ; et des différences existent qui ne sont pas négligeables.

II — LES DIFFÉRENCES

Les conditions de survenue, d'abord sont opposées. Si, en effet, toutes deux apparaissent après des interventions chirurgicales sur l'estomac, la première suit une gastrectomie totale pour cancer, l'autre une gastrectomie subtotalaire pour ulcère. Mais surtout, dans le premier cas, la période qui sépare l'intervention de la découverte de l'anémie est absolument silencieuse. Les suites chirurgicales sont simples ; sept ans après, il y a apparition brutale des signes anémiques après une fracture accidentelle de jambe. Tout comme si cette « agression » avait rompu un équilibre précaire en rendant nécessaire la mobilisation des moyens de restauration de l'organisme. Tout au contraire, dans l'observation II, ces conditions de survenue ne sont pas nettes. En effet, si le malade n'est hospitalisé que trois ans après l'intervention, on ne peut dire qu'il y ait vraiment eu temps de latence entre ces deux époques. Les suites opératoires sont mouvementées, les phénomènes douloureux persistent et surtout, très précocement, des signes anémiques apparaissent et s'aggravent malgré les nombreux traitements entrepris, il est vrai de façon ambulatoire. Finalement, on a l'impression que c'est le geste chirurgical lui-même qui a rompu l'équilibre jusque-là maintenu. Cette différence est importante.

Mais si l'on examine de près la symptomatologie présentée par nos deux malades, là aussi apparaissent des différences. En effet, les signes digestifs sont beaucoup plus nets et plus intenses dans le second cas, où parfois même on les retrouve uniquement. Mieux, quelques troubles neuromusculaires apparaissent seulement dans la deuxième observation. Ils sont néanmoins discrets, sans répercussion objective.

Enfin, une troisième différence réside dans les résultats des médullogrammes. Si, dans les deux cas, la mégalo-blastose est typique, elle est beaucoup plus nette dans le second.

Au total, si l'on peut dire qu'il s'agit dans les deux cas d'une anémie mégalo-blastique, indiscutablement, le tableau présenté par le deuxième malade se rattache plus à l'anémie de BIERMER.

III — ABSENCE DE CERTAINS ÉLÉMENTS

De plus, disons que certains éléments manquent pour affirmer une anémie de BIERMER vraie. Il en va ainsi en particulier de la valeur globale. En effet, dans les deux cas, l'aspect au début est celui d'une anémie normochrome. L'hyperchromie n'apparaîtra que plus tardivement dans les examens pratiqués après transfusion sanguine.

Toutefois, un certain nombre d'éléments nous manquent pour affirmer le caractère secondaire de ces anémies mégalo-blastiques.

Tout d'abord, nous manquons d'éléments pré-opératoires très importants. Si dans l'observation I, nous avons un examen de sang normal, nous ne possédons aucun examen dans le second cas. Dans les deux cas, de même, nous n'avons pas d'examens du chimisme gastrique, pas de gastroscopie, et surtout pas d'examen de la moelle osseuse.

Si bien que l'on pourra toujours nous faire le reproche d'une coïncidence.

IV — CONCLUSIONS

Cependant, il semble que pour la première observation, la gastrectomie totale soit bien à l'origine de cette anémie mégalo-blastique. Le délai de survenue est de 7 ans sans que, entre-temps, aucune anomalie ne soit apparue. Aucun antécédent familial de BIERMER n'a pu être retrouvé et l'examen de sang pré-opératoire était strictement normal.

La fracture de jambe était purement accidentelle et, d'ailleurs, dans aucun autre organe nous n'avons pu mettre en évidence une récurrence cancéreuse. Aucune autre affection susceptible de donner une anémie mégalo-blastique n'a été retenue.

Quant à la deuxième observation, le problème est beaucoup plus délicat. Le tableau clinique et hématologique est très proche de celui d'une anémie de BIERMER vrai.

Il n'existe pratiquement pas d'intervalle libre après l'intervention. Nous ne possédons aucun examen pré-opératoire, ni anatomopathologique de la pièce opératoire. La gastroscopie n'apporte pas d'élément particulièrement significatif.

Bien que nous n'ayons pu mettre en évidence de façon absolue des antécédents héréditaires de maladie de BIERMER, on a l'impression que le geste chirurgical a extériorisé un état Biermérien latent.

Ainsi se trouve posé le problème de ces anémies mégalo-blastiques après gastrectomie totale et subtotale.

S'agit-il d'une coïncidence ? Y a-t-il une relation de cause à effet ? Ce que l'on sait de la pathogénie va peut-être nous éclairer.

CINQUIÈME PARTIE**ÉTUDE PATHOGÉNIQUE**

I — LES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES APRÈS GASTRECTOMIE TOTALE

L'explication de la survenue d'une anémie mégaloblastique à la suite d'une gastrectomie totale paraît simple à la lumière de nos connaissances sur la physiologie du facteur anti-pernicieux.

En effet, la gastrectomie totale supprimant toutes les zones de formation du facteur intrinsèque, la vitamine B 12 apportée par l'alimentation ne peut être absorbée. Mais la carence en facteur anti-pernicieux ne se fait pas sentir immédiatement, car l'organisme en contient des réserves importantes par rapport aux besoins journaliers qui sont minimales. D'où cette période de latence pendant laquelle les zones hématopoïétiques utilisent ces réserves. Lorsque l'épuisement du stock est réalisé, ou lorsque, à la limite de l'épuisement, survient une « agression » nécessitant la mobilisation de toutes les ressources de l'organisme, alors se développe une anémie mégaloblastique.

Cette explication, vérifiée dans les trois observations de GEOFFROY par le dosage du facteur intrinsèque et l'examen du transit de la vitamine B 12 radioactive, rapproche donc l'anémie par agastrie de l'anémie de BIERMER par absence constitutionnelle du facteur intrinsèque. Mieux même, la survenue d'une anémie mégaloblastique après gastrectomie totale apporte la confirmation quasi expérimentale des travaux de CASTLE. Mais alors, dans ces conditions, la gastrectomie totale devrait inéluctablement conduire à l'anémie mégaloblastique. Ce ne semble pourtant pas le cas à la lecture des travaux publiés à ce sujet.

Ces difficultés d'interprétation des faits constatés en pathologie humaine, ont conduit certains auteurs à étendre leurs recherches à l'animal.

MANN et GRAHAM, puis D'ALVAREZ en 1932, opèrent sur les chiens et ne constatent aucune anomalie dans les suites opératoires.

IVY et ses collaborateurs opérant également chez le chien ont pu suivre certains pendant 6 ans. Jamais, ils n'ont eu d'anémie hyperchrome.

En 1936, DUCUING, MILETSKY et SOULA publient les résultats de neuf gastrectomies totales chez des chiens dont certains furent surveillés pendant trois ans. Si l'anémie hyperchrome parfois sidéropénique fut souvent notée dans les suites, les auteurs ne relevèrent aucune anomalie de maturation de la lignée rouge.

Par contre WATERMANN, KOK, HIRSCHFELD obtiennent des anémies hyperchromes chez le porc mais, comme BENCE, il leur a fallu pratiquer, outre la gastrectomie, une duodénectomie et ajouter un régime alimentaire fortement carencé en protides et vitamines. L'anémie ainsi obtenue se développe 18 mois après « l'intervention ».

L'expérimentation sur le rat blanc réalisée par IVY et MAISON, ou par CASTLE et STRAUSS, a toujours abouti à des résultats positifs.

Ces expériences ne sont donc pas plus concluantes. Mais il paraît difficile de faire un rapprochement entre l'espèce humaine et les autres espèces

animales. Comme le souligne NAEGELI « l'anémie de BIERMER spontanée en tant que syndrome analogue à l'homme n'existe pas chez l'animal ». On sait d'autre part que la répartition du facteur intrinsèque dans l'organisme est différente selon les espèces.

Dès lors, de nombreux arguments ont été avancés qui essaient d'expliquer le caractère non inéluctable de l'anémie mégaloblastique après gastrectomie totale.

MAC LEAN insiste sur le fait que la technique de résection pourrait jouer un rôle. Pour cet auteur, l'apparition d'une anémie perniciosaforme est liée à la nécessité d'une exclusion vraiment totale de la poche gastrique. Et pour affirmer ce fait, il faut que la suture de jonction soit faite sur la muqueuse œsophagienne. Outre que ce critère « histologique » soit impossible à vérifier dans les observations publiées, il semble techniquement difficile à réaliser de façon parfaite. Le peu de muqueuse gastrique laissé après gastrectomie totale ne paraît pas, de toute façon, suffisant pour entretenir une sécrétion correcte du facteur intrinsèque.

BOUSSER et BLONDET pensent que l'explication la plus vraisemblable réside dans la distribution topographique du facteur intrinsèque. Pour eux, la muqueuse gastrique constitue le foyer principal mais pas unique de sécrétion du facteur intrinsèque.

Dans ces conditions, la survenue d'une anémie mégaloblastique peut s'expliquer, selon ces auteurs, de deux manières. Il peut se faire que, dans certains cas, la localisation du facteur intrinsèque se fasse uniquement au niveau de l'estomac. L'hypothèse paraît séduisante, mais elle ramène l'apparition d'une telle anémie au rang d'une coïncidence. Et s'il semble étonnant de ne pas trouver plus d'anémies mégaloblastiques dans les suites de gastrectomie totale, en acceptant le fait que l'estomac est le seul élément sécréteur de facteur intrinsèque, on peut être étonné également dans l'hypothèse de BOUSSER et BLONDET de trouver un nombre aussi important de coïncidences.

C'est pourquoi ces auteurs envisagent une deuxième explication. L'absence de facteur anti-pernicieux provient non pas de l'absence de facteur intrinsèque, mais d'une impossibilité pour celui-ci de se lier à la vitamine B 12. Cette impossibilité tient à plusieurs raisons :

- la disparition de l'estomac provoque une accélération du transit. On peut concevoir une gêne « mécanique » à l'union facteur intrinsèque - vitamine B 12 ;

- la gastrectomie totale provoque des modifications du pH du tube digestif, des modifications enzymatiques et électrolytiques. Les conditions nécessaires ne sont plus remplies qui permettraient une formation correcte du facteur anti-pernicieux ;

- la gastrectomie entraîne des modifications de la flore bactérienne du tube digestif, dans le sens d'une augmentation. Or la vitamine B 12 est un élément majeur dans la croissance des bactéries. Celles-ci très avides de vitamines B 12 provoqueraient une déviation dans l'utilisation de cet élément. Il y aurait en somme une avitaminose B 12 et non une disparition du facteur anti-pernicieux ;

- enfin, on peut envisager le manque d'apport alimentaire en facteur extrinsèque. Le fait est bien connu que l'opéré réduit son alimentation de peur des troubles au moment de la digestion.

Toutes ces raisons ont l'avantage de ne pas avoir un caractère obligatoire. Mais l'hypothèse d'îlots ectopiques sécréteurs de facteur intrinsèque est-elle confirmée ? Nous savons que c'est le facteur anti-pernicieux et non la vitamine B 12 seule qui est actif sur la maturation des globules rouges. L'on sait également que les injections intramusculaires, les doses orales ou rectales massives de cette vitamine amènent une réponse hématologique favorable. Force est donc d'admettre l'existence d'un facteur intrinsèque d'origine tissulaire.

Mais comme le rappelle J.-J. BRENIER dans son étude du suc gastrique : « ce facteur n'existe pas dans la sécrétion intestinale des gastrectomisés totaux. Il est de plus absolument inexistant dans le sérum sanguin, la salive, le suc duodénal, la bile des sujets normaux. Sa sécrétion se fait uniquement au niveau du fundus et un peu du cardia.

Il est donc difficile de conclure en faveur d'une hypothèse plus que d'une autre. Mais l'on peut plus facilement affirmer le rôle exclusif de l'estomac dans la sécrétion de facteur intrinsèque, que la présence d'autres foyers sécréteurs.

D'autres théories sont à examiner...

Plusieurs auteurs, à la suite de MEYER, ont eux aussi vu dans la survenue d'anémie mégaloblastiques après gastrectomie totale, une coïncidence. Dès avant l'intervention, existe « une prédisposition constitutionnelle à la maladie de BIERMER » que la gastrectomie va extérioriser. Toute autre cause pouvant entraîner une mégaloblastose étant éliminée, il serait facile de vérifier une telle hypothèse. Le dosage du facteur intrinsèque et un transit de la vitamine B 12 radioactive faits en période pré-opératoire trancheraient en effet le problème. Mais il faut bien dire que, malgré le nombre apparemment restreint de publications, cela ferait là aussi une forte proportion de coïncidences.

La responsabilité, non plus de l'intervention, mais de sa cause, est également à envisager.

Beaucoup de gastrectomies totales, sinon la majorité, sont effectuées pour une lésion cancéreuse. On sait d'autre part que l'anémie de BIERMER peut se compliquer secondairement de cancer gastrique. Enfin, des mégaloblastoses, en général partielles, peuvent s'observer au cours des envahissements de la moelle osseuse.

En fait, nous avons vu que certaines observations relataient l'apparition d'anémie perniciosiforme après intervention pour ulcère vérifié histologiquement. Dans les publications où une lésion cancéreuse est à l'origine, il n'est jamais signalé de récides in situ ou à distance. C'est en particulier le cas dans notre observation.

Par contre, un argument très important en faveur du caractère inéluctable de l'anémie mégaloblastique après gastrectomie totale nous est fourni par la remarquable publication des travaux de PAULSON et HARVEY que nous avons déjà cités dans notre étude statistique.

Ces deux auteurs effectuèrent une enquête sur 80 malades qui avaient subi une gastrectomie totale pour néoplasme. Ils purent en suivre 27, de 6 mois en 6 mois, et ce pendant 10 ans. Au point de vue hématologique, les éléments de surveillance comportaient numération-formule, examen qualifi-

catif des hématies, mesure de la valeur globulaire, mais aussi étude du myélogramme.

Pour PAULSON et HARVEY, l'évolution hématologique se fait en trois phases :

— dans les mois qui suivent l'intervention, s'installe une anémie hyperchrome, sidéropénique discrète ;

— dans un délai de un à deux ans, parfois plus tardivement, apparaît une simple macrocytose ;

— finalement, entre la troisième et dixième année, une anémie mégalo-blastique typique est inéluctable. Ce fut le cas pour les dix derniers survivants de la statistique.

Ces notions nous paraissent importantes, car elles replacent les anémies mégalo-blastiques après gastrectomie totale dans leur contexte évolutif. C'est un caractère majeur de ces anémies. Elles constituent une complication lointaine des gastrectomies totales. Leur échéance est le plus souvent plus longue que le délai de survie accordé par l'intervention.

Mais même si le délai de survie est suffisamment long, il est rarement absolument silencieux. On est tenté de dire que c'est normal. La suppression de l'estomac entraîne de multiples troubles qui font du gastrectomisé un sujet polycaréncé, donc un sujet extrêmement fragile. Ces « polycarén-cés » donnent naissance à des manifestations complexes d'où ne ressort aucun élément bien net. Dans ces conditions, il est bien évident que l'on ne peut y opposer une thérapeutique bien définie. La vitamine B 12 sous toutes ses formes devient souvent la base d'un traitement à visées multiples, masquant pour un temps plus ou moins long l'évolution d'une anémie mégalo-blastique. Couvert par cette vitaminothérapie, le malade meurt sans que ne soit apparue cette anémie.

A condition de lui en laisser le temps, de ne pas masquer par des thérapeutiques préventives son évolution, on peut considérer l'anémie perni-ciosiforme comme une complication obligatoire de la gastrectomie totale.

A l'heure actuelle, où les progrès de la chirurgie autorisent de plus grands espoirs de survie, elle devient une complication non négligeable.

II — LES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES APRÈS GASTRECTOMIE PARTIELLE

La notion étant admise que l'apparition d'une anémie mégalo-blastique après gastrectomie totale est la conséquence de la suppression « chirurgi-cale » de la sécrétion du facteur intrinsèque, comment expliquer la survenue exceptionnelle mais indiscutable de telles anémies dans les suites de gastrec-tomies partielles ?

Le problème est ici beaucoup plus complexe puisque le facteur intrin-sèque garde une partie de ses foyers de sécrétion.

JUSTIN-BESANÇON, rappelant les travaux de BRODINE, FRIEDMANN, SANGER et WEILL, fait intervenir le type de l'intervention. Selon ces auteurs, la gastrectomie subtotale du type PEAN ne donnerait aucun trouble, alors que quatre fois sur dix-neuf, l'anastomose type FINSTERER aboutirait à une diminution de l'absorption de la vitamine B 12. Ce type d'anostomose est le plus souvent rencontré dans les carences graves (CONTE).

De plus, MOUTIER et CORNET ont montré que dans plus de 50 % des gastrectomies subtotaux, se développait dans les suites une gastrite atrophique. Bien que celle-ci ne semble pas tarir la sécrétion du facteur intrinsèque, elle perturbe considérablement les phénomènes digestifs. En particulier, elle rend difficile la liaison entre le facteur intrinsèque et la vitamine B 12.

Signalons encore que par les manifestations douloureuses qu'elle engendre, elle peut obliger le malade à réduire son alimentation. Elle peut donc amener indirectement une carence en vitamine B 12.

Dans notre observation, plusieurs éléments pourraient vérifier cette hypothèse :

- le type de l'intervention est celui qui donnerait le plus de risques d'hypovitaminose ;

- la gastroscopie vérifie l'existence de zones de gastrite atrophique possibles à côté d'aspects inflammatoires certains. Le tubage gastrique montre d'ailleurs que cette poche restante n'est pas fonctionnelle ;

- les troubles douloureux ont obligé le malade à une réduction considérable de son alimentation.

On peut dès lors concevoir l'obtention d'une carence en facteur antipernicieux sans que le facteur intrinsèque soit quantitativement en cause.

D'autres hypothèses peuvent être formulées, que nous avons d'ailleurs déjà énoncées pour la gastrectomie totale.

WAREMBOURG, en particulier, évoque une responsabilité microbienne, par épanouissement d'une flore saprophyte, en raison de la forte diminution de l'acidité gastrique, et utilisation par celle-ci de la vitamine B 12 pour son propre compte. Il y aurait donc une véritable avitaminose.

JUSTIN-BESANÇON pense qu'il peut s'agir aussi d'une coïncidence, la gastrectomie subtotale exaltant une prédisposition à la maladie de BIERMER. Il est bien certain, étant donnée la très faible incidence de l'anémie perniciosiforme après une telle intervention, que cette hypothèse est valable. Elle se trouve d'ailleurs singulièrement étayée par les publications de MAC LEAN.

Nous avons rapporté dans notre étude statistique que cet auteur avait étudié 1 550 malades opérés et que, sur ce nombre, il avait trouvé neuf anémies mégaloblastiques. Or, si la majeure partie des estomacs réséqués étaient histologiquement normaux — mise à part, bien entendu, la zone lésionnelle —, dans les neuf cas où se développe une anémie existaient des modifications de la muqueuse. « L'examen microscopique de l'estomac montre, à distance de la lésion, une infiltration cellulaire diffuse, une intestinalisation de la muqueuse, l'absence de cellules principales et l'atrophie de toutes les couches ». Et cet auteur conclut en disant qu'« à l'examen

histologique de la pièce, on pourrait prévoir, dans certains cas, la survenue d'une anémie mégaloblastique dans les suites opératoires ». Ce sont effectivement des constatations troublantes qui mériteraient une plus vaste confirmation.

Quoi qu'il en soit, il apparaît à l'étude de tous ces documents que le développement d'une anémie perniciosiforme après gastrectomie subtotale est le résultat de plusieurs facteurs. La seule ablation d'une partie de l'estomac ne suffit pas à entraîner une telle anémie. C'est ce qui explique, dans les séquelles de gastrectomie partielle, la rareté d'un tel syndrome.

SIXIÈME PARTIE**C O N C L U S I O N S**

La gastrectomie totale peut entraîner une anémie perniciosaiforme dont l'étiologie peut être rapportée à la suppression de la sécrétion du facteur intrinsèque de CASTLE.

Un délai est nécessaire entre l'intervention et l'apparition de cette anémie ; et ce délai correspond à l'épuisement des réserves en vitamine B 12.

Pour expliquer la rareté apparente des anémies après gastrectomie totale, deux motifs essentiels :

— la nature habituellement cancéreuse de la maladie causale ne permet pas d'ordinaire une survie suffisante ;

— si ce délai est parfois heureusement assez long, bien souvent des traitements vitaminiques polyvalents masquent l'évolution de cette anémie.

Le problème des anémies de type mégaloblastique après gastrectomie partielle reste d'interprétation difficile. Il semble qu'il faille admettre jusqu'à présent une coïncidence.

Dans tous les cas où l'on envisage une gastrectomie totale ou une gastrectomie partielle, un bilan hématologique pré-opératoire et un tubage gastrique devraient être systématiques, ainsi qu'une étude anatomo-pathologique complète de la muqueuse réséquée.

Des traitements systématiques, en particulier par la vitamino-thérapie B 12, sans preuves hématologiques, sont intempestifs. Ils risquent de décapiter une anémie perniciosaiforme en puissance et de favoriser une évolution sévère.

Il faut y substituer une surveillance post-opératoire régulière.

VU, le Doyen :

J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :

Prof CROIZAT

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Janvier 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

ALBAHARY C.

Anémie de BIERMER et gastrectomie partielle.
« Presse méd. », 1955, 63, 23-24.

ANDRE R., DREYFUS B.

Anémie macrocytaire mégaloblastique après gastrectomie totale.
B.M. Soc. Méd. Hôp. PARIS 1957 25-26 pp. 825-828.

BADENOCH G., EVANS J.R., RICHARDS W.C.D., WITS L.J.

Mégalo-blastic anemia following partial gastrectomy and gastro-enterostomy.
« Brit. J. Haematol », 1955, 1, 337-344.

BERNIER J.J.

Le suc gastrique.
Cahiers Coll. Méd. Hôp. PARIS 1961, 11, 805-812.

BLAKE G., RECHNITZER P.A.

The haematological and nutritional effects of gastric operation.
« Quart. J. Méd. », 1953, 22, 419-437.

BLANCHET M.

De la gastrectomie dans l'ulcère.
Thèse LYON 1950.

BONNIOT EYMARD

Bilan de 400 gastrectomies partielles.
Annales chirurgie de LYON 1958.

BOTHIER F., MOREL P.

Valeur sémiologique d'une anémie mégaloblastique.
« Cahiers Méd. Lyonnais » 1964, 40, 2, 113-120.

BOUSSER J., BLONDET P.

Anémie de BIERMER 4 ans après une gastrectomie totale.
Sang 1951 22, 2, 140-143.

CAHN N.

Les mégaloblasties après gastrectomie.
Thèse PARIS Av. 1952.

CATTAN

Les complications majeures de la gastrectomie.
Presse Médicale 1955, 60, 1.219-1.220.

CONTE M., RISTHEL, HUEBER J.

Les carences graves après gastrectomies subtotaies.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1959, 7, 451-460.

COX E.V., MEYNELL M.J.

Inter relation of vitamine B 12 and Iron.
Lancet 1959 2, 998-1.000.

CUFFIA, MOREL, VACHON

A propos des anémies après gastrectomie partielle.
Revue Lyonnaise de Médecine. 1964, 13-17, 811-816.

DALL'AVA-LARROQUE M.T.

Contribution à l'étude des anémies para-Biermériennes consécutives aux gastrectomies totales.
Thèse TOULOUSE 1957.

DE GRAILLY R., BIESY R., LEURET J.P.

Anémie para-Biermérienne après gastrectomie partielle.
« Sem. Hôp. PARIS », 1961, 48, 49, 2439-2442.

DE VERNEJOUL

A propos de 39 observations de gastrectomies totales.
« Lyon Chirurgical », 1948, 43.

DE VERNEJOUL

Séquelles de la gastrectomie pour ulcère.
« Annales de Chirurgie » 1956, 700-714.

DREYFUS B., FRANÇOIS PH.

La vitamine B 12.
« Feuilles du Praticien », III 1961.

DUCUING, MILETSKY, SOULA

Anémies agastriques expérimentales.
Sang 1936, 4, 409-432.

FASCIANI CHIATELLINO

Syndrôme anémique chez les opérés de l'estomac.
« Presse Médicale », 1934, 2080-2084.

FAUVERT, HARTMANN, GUENIN, THIBAUD

Le retentissement hématologique des gastrectomies. Etude de 110 cas de gastrectomie.
Sang, 1952, 23, 9, 745-753.

FAUVERT, MALLARME, HARTMANN, BOIVIN

Les syndrômes Biermériens par agastrie. (A propos de 2 observations de gastrectomie totale).
B.M. Soc. Méd. Hôp. PARIS, 1955, 71, 256-260.

FINSTERER

Résultats tardifs de la gastrectomie totale.
WIENER KLIN. Wochs, 1948, 59, 17-22.

GEFFROY Y., DESHAYES P. et Coll.

Les anémies hyperchromes mégaloblastiques des gastrectomies.
« Gazette Médicale » 1964, 71, 21, 3421-3439.

GEOFFROY R.

Anémies mégaloblastiques après gastrectomie totale.
Thèse NANCY 1962.

GIRARD M., MOREL M., CHABANON R.

Bilan hématologique et médullaire dans les suites de gastrectomie partielle. (A propos de 37 cas).
Arch. Mal. app. Dig. 1, 1950, 39, 1, 97-101.

GOLDHAMER S.M.

L'anémie perniciose chez les gastrectomisés.
Surgery gyn. Obst. 1953, 57, 257-260.

HALSTEDT J.H., GASSTER M., DRENICK E.J.

Absorption de vitamine B 12 après gastrectomie totale.
New England J. Méd. 1954, 251, 161-168.

IZARN P., EMBERGER J.M.

Anémie mégalo-blastique après gastrectomie totale.
MONTPELLIER Méd. 1959, 56, n° 4, 269-278.

JUSTIN-BESANÇON L., CORNET A.

Un cas de maladie de BIERMER après gastrectomie subtotale.
« Sem. Hôp. PARIS », 1960, 36, 36-37, 2118-2119.

JONES KEHM

8 cas de gastrectomies totales.
Surgery gyn. Obst. 1945, 80, 534-538.

KNOX J.D.E., DELAMORE I.W.

Subacute combined degeneration of the cord after partial gastrectomy.
« Brit. Med. J. », 1960, 1494-1496.

LAROCHE CL., DREYFUS B.

Anémie grave mégalo-blastique 9 ans après gastrectomie partielle.
« B. M. Soc. Méd. Hôp. PARIS », 1954, 70, 1104.

LARSEN G.

Pernicious anemia and related anemias following gastrectomy.
« Acta Chir. Scand. », 1952, 104, 188-192.

LEDERER

L'anémie agastrique.
« Sem. Hôp. PARIS », 1951, 46, 1975-1979.

LONGMIRE

Gastrectomie totale pour cancer. Résultats.
Surgery gyn. Obst., 1947, 84, 21-30.

MAC LEAN L.D., SUNDBERG R.D.

Incidence de l'anémie mégalo-blastique après gastrectomie totale.
New England J. Méd. 1956, 254, 885-893.

MAC LEAN L.D.

Fréquence de l'anémie mégalo-blastique après gastrectomie subtotale.
New England J. Méd. 1957, 257, 6, 262-265.

MALLARME

Les anémies para-Biermériennes.
« Cahiers d'hématologie », 1949, 2, 127.

MARCHAL G., DUHAMEL G., DREYFUS P.

Anémie de BIERMER consécutive à une gastrectomie totale.
« Sem. Hôp. PARIS », 1961, 37, 26, 1572-1574.

MEYER K.A., SCHWARTZ

Anémie pernicieuse après gastrectomie totale.
Arch. Surg. 1941, 42, 18-24.

MOUCHET A., CASAUBANG M.

Les modifications sanguines secondaires à la gastrectomie pour ulcère duodénal.
PARIS Méd. 1943, 13, 92-95.

MOREL P.

Les anémies par gastrectomies.
R.A.L.E., 1956, 5, 219-221.

PAULSON M., HARVEY J.C.

Les altérations hématologiques après gastrectomie totale.
J.A.M.A., 1954, 17, 1556-1560.

POTY

Anémies hyperchromes et mégalo-blastiques post-gastrectomiques.
Thèse BORDEAUX 1955.

RHODES A.J., GRUNGERG A.

Macrocytic anemia following partial gastrectomy.
« Brit. Med. », 1943, 1, 726.

ROWLANDS R.A., SIMPSON S.L.

Addisonian anemia following gastrectomy and gastro-enterostomy.
« Lancet », 1932, 2, 1202-1209.

RUDLER

Résultats de la gastrectomie pour cancer.
« Sem. Hôp. PARIS », 1949, 25, 3249-3252.

SOUPAULT, FAUVERT

Retentissement des résections gastriques sur l'hématopoïèse.
J. Chirurgie, 1943, 59, 213.

VERMES

Anémies agastriques.
Thèse PARIS 1939.

WAREMBOURG, GOUDENAND

Anémie de BIERMER 9 ans après une gastrectomie subtotale.
« Soc. Méd. NORD », 1955.

WATERMANN, HIRSCHFELD

Anémie hyperchrome expérimentale après résection gastrique.
Nedert Tijdschr Geneesk, 1937, 81 (Résumé français).

WEILL R.L.

Retentissement des résections gastriques chirurgicales sur l'hématopoïèse.
Thèse PARIS 1943.

WELBOURN R.B., NELSON M.G., ZACHARIAS F.J.

Megaloblastic anemia following gastric resection. Report of ten cases.
« Brit. Sur. », 1956, 43, 422-428.

WELLS C., PHEE I.W.

Gastrectomy ten years later.
« Brit. Med. J. », 1954, 2, 1128-1132.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
1^{re} partie : Etude physio-pathologique du rôle de l'estomac dans le métabolisme des substances fondamentales à l'hématopoïèse.	15
2^e partie : Etude bibliographique et statistique des anémies mégaloblastiques après gastrectomie.	21
— Gastrectomie totale	22
— Gastrectomie partielle	25
3^e partie : Essai d'étude clinique de ces anémies.	27
4^e partie : Présentation des dossiers et commentaires.	31
5^e partie : Etude pathogénique de ces anémies.	42
— Anémies après gastrectomie totale	43
— Anémies après gastrectomie partielle	46
6^e partie : Conclusions	49
BIBLIOGRAPHIE	52
TABLE DES MATIÈRES	57

